Aus der Krankenanstalt vom Roten Kreuz in München.
(Vorstand Prof. Dr. Albrecht)

Das Gynergen und seine klinische Bedeutung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen medizinischen Fakultät der
Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

GEORG SCHMIDTCHEN
aus Thiemendorf,
Bez. Breslau.

München, November 1927.

Meinen lieben Eltern!

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der med. Fakultät der Universität München.

Referent: Prof. Dr. Albrecht, München.

Das Gynergen und seine klinische Bedeutung.

Die Verwendung des Mutterkorns als Arzneimittel reicht bis ins 16. Jahrhundert zurück. Der alten empirischen Anwendung folgte jedoch erst im Jahre 1817 durch Vauquelin die wissenschaftliche Erforschung. Die damals noch völlig unzureichenden Methoden der Chemie brachten jedoch keine sichere Erkenntnis, die Lösung des Problems blieb der exakten chemisch- und physiologisch-analytischen Forschung der Neuzeit vorbehalten. 1875 gelang es Tanret zuerst, zwei Alkaloide zu isolieren, das kristallinische und amorphe Ergotinin. Während er dem zweiten Körper keine besondere Bedeutung zuschrieb, hielt er den kristallinischen Stoff für den spezifisch wirksamen. Die mit dem Ergotininum cristallisatum vorgenommenen Versuche vermochten jedoch seine Ansicht nicht zu stützen. Es zeigte sich vielmehr, daß das amorphe Ergotinin eine größere physiologische Wirkung entfaltete. Erst im Jahre 1906 wurde in dieses Dunkel Licht gebracht. Zu gleicher Zeit gelang es Kraft, das Hydroergotinin zu isolieren, während Barger und Carr das Ergotoxin auffanden. Beide Körper stellten sich als amorphe, chemisch definierte, gleichartige Alkaloide dar, die mit dem amorphen Ergotinin Tanrets weitgehende Identität zeigen. Während jedoch Kraft aus seinen Versuchen schließt, daß die Alkaloide nicht die Träger der spezif. Mutterkornwirkung seien, sie nur für die Krampf- bezw. Gangränerzeugung verantwortlich macht und daher zu ihrer sorgfältigen Entfernung rät, besitzt das Ergotoxin nach Dale folgende charakteristische Eigenschaften:

1. es bewirkt in großen Dosen Ataxie, Dyspnoe, gastrointestinale Reizung und Gangrän.
2. hat es eine konstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur bes. der Arterien und des Uterus.
3. bewirkt es Lähmung des Sympathikus und Umkehr der Adrenalinwirkung.

So bedeutend und wertvoll die Resultate dieser Forschungen auch waren, so schien doch die Mutterkornfrage nicht gelöst. Die Ausbeute an diesen Alkaloiden war zu gering, als daß man hätte die stark wirkende Eigenschaft des Mutterkornextrakts auf sie allein zurückführen können. Man suchte nach neuen Körpern. So gelang denn schließlich Barger aus Mutterkornextrakten die Isolierung des Tyramins, das p-Oxyphenyläthylamins, das zur Gruppe der damals erst erkannten biogenen Amine gehört; ebenso konnten Barger und Dale und gleichzeitig Kutscher das gleichfalls dahin gehörige β-Imidazolyläthylamin, das Histamin, gewinnen. Die physiologische Untersuchung zeigte, daß das Tyramin stark blutdruckerhöhend wirkte ohne stärkere Erregung der Uterusmuskulatur, während umgekehrt dem Histamin eine starke Uteruswirkung zukam, gleichzeitig aber der Blutdruck trotz einer Erhöhung im Lungenkreislauf eine starke Senkung erfuhr. Auf Grund dieser Ergebnisse glaubte man nun, daß der Mutterkorneffekt nicht einem einzigen spezifischen Stoffe zukomme, sondern eine Kombination mehrerer Komponenten darstelle. Diese Anschauung hatte die Anwendung der sogen. synthetischen oder Mutterkornersatzpräparate zur Folge, Präparate, die die beiden Amine in einem genau abgestuften Verhältnisse enthielten, durch das die unerwünschte Wirkung des einen durch das andere kompensiert und dieses so therapeutisch ausnützbar gemacht werden sollte. Die Erfolge waren aber nicht zufriedenstellend. Die Wirkung auf den Uterus setzte bei den Aminen zwar sehr schnell ein, führte jedoch bald zu einem tonischen Krampfzustand des Uterus und war von nur kurzer Dauer, während man mit dem frischen, therapeutisch allein nutzbaren Mutterkornextrakte lang anhaltende rhythmische Kontraktionen erzielte. Die bei frischen Mutterkornextrakten beobachtete charakteristische Einwirkung auf den Sympathikus ließ sich bei keinem dieser beiden Substanzen nachweisen. Guggisberg und Rübsamen weisen in eindeutiger Weise nach, daß die biogenen Amine Tyramin und Histamin in klinischer Hinsicht auch in der sogen.

ausgeglichenen Form wie im Tenosin nicht die spezifische Mutterkornwirkung auf den Uterus ausüben, sondern, daß diese Eigenschaft Alkaloiden zukommt. Zudem zeigte sich, daß Tyramin und Histamin für Mutterkorn nicht spezifisch sind. Sie fanden sich auch in anderen Pflanzenauszügen wie von Capsella Bursa pastoris, Senecio vulgaris, Vestilago Maidis u. a. Diese Tatsache führte zu der Erkenntnis, daß die Amine in der frischen Droge nicht präformiert seien, sondern erst sekundär durch Gärungsprozesse aus dem Eiweißabbau entstehen. Gegen die Präexistenz sprach auch, daß Barger aus 1 kg Mutterkorn nur wenige mg der Stoffe erhalten konnte. Guggisberg und Bigler konnten ferner am in Tyrodelösung gebetteten Meerschweinchenuterus zeigen, daß frischer Mutterkornextrakt die typische Sekalewirkung auslöse, später jedoch wegen des zunehmenden Eiweißabbaues allmählich die Wirkung der Zwischenbasen, besonders des Histamins zum Vorschein komme, die nach 3—4 Wochen auch geschwunden sei.

Diese Überlegungen veranlaßten Stoll in einer anderen Richtung zu forschen. Wegen der langen Dauer der Mutterkornwirkung schloß er auf ein großes Molekül mit ausgeprägter Oberflächenwirksamkeit. Im Gegensatz zu den bisherigen Forschern, die mit energischer Aufarbeitung der Droge vorgegangen waren, benutzte er deshalb ein von Willstätter bei den Untersuchungen über Chlorophyll und Fermente ausgearbeitetes schonendes Verfahren. 1919 konnte Stoll dann auch einen bis dahin unbekannten, sehr empfindlichen, schwach basischen Stoff von größter Wirksamkeit, ein hochmolekulares kristallisierbares Alkaloid auffinden. Die alte Auffassung von dem Alkaloidcharakter des spezifischen Prinzips des Mutterkorns kam wieder zur Geltung. Stoll nannte den neuen, salzbildenden Stoff Ergotamin. Von den bereits isolierten Substanzen unterscheidet er sich durch seine chemische Zusammensetzung, sowie seine Kristallisierbarkeit. Nach den Untersuchungen Stolls besitzen Ergotamin und seine Salze ferner eine bei sonst keinem Alkaloid beobachtete große Bindungsfähigkeit für Wasser und indifferente organische Lösungsmittel.

Die physiologische Untersuchung sprach für die Spezifität des Ergotamins. Es ließen sich mit ihm alle für Sekale charakteristischen Wirkungen hervorrufen. Am Uterus löst es nach einer längeren Latenzzeit lange anhaltende Kontraktionen aus, selbst nach mehrmaligem Auswaschen des Testobjekts. Besonders zeigte sich in Tierversuchen selbst bei hoher Verdünnung (1 : 20000000, ja sogar noch bei 1 : 100—200 Millionen [Rothlin]) eine Steigerung von Frequenz und Größe der rhythmischen Kontraktionsbewegungen, während eine Zunahme des Tonus nicht immer zu beobachten war. Neben einer erregenden Wirkung auf die Darmmuskulatur hat Ergotamin eine geringe Blutdruckerhöhung zur Folge. In Übereinstimmung mit dem Ergotoxin erweist es sich als ein ausgesprochener Reizstoff auf den Sympathikus und bewirkt die von Dale beobachtete Adrenalinumkehr: Nach Darreichung von Ergotamin erzeugt Adrenalin wegen der eingetretenen Lähmung der sympathischen Vasokonstriktoren keine Blutdruckerhöhung, sondern ruft eine sonst durch das Übergewicht der stärkeren Vasokonstriktoren verdeckte, durch Erregung der Dilatatoren bedingte Blutdrucksenkung hervor. In höheren Dosen wurde eine Verlangsamung der Herzaktion hervorgerufen. In toxischen Gaben konnte die von der Droge bekannte Gangränwirkung erzielt werden. Jedoch waren hierfür pro kg Tier berechnet enorm hohe Dosen notwendig.

Diese weitgehende Übereinstimmung der Ergotaminwirkung mit dem bei Anwendung von frischen Mutterkornextrakten beobachteten und therapeutisch gewünschten Effekt ließ mit Sicherheit vermuten, daß im Ergotamin das spezifische bezw. eins der spezifischen Prinzipe gefunden sei. Diese Auffassung spricht auch aus der Tatsache, daß in neuerer Zeit das Ergotamin als Standardsubstanz für die Auswertung von Mutterkornpräparaten gilt. Wegen der großen Ähnlichkeit des Ergotamins und des Ergotoxins in ihrer Wirkung beim Tier halten in letzter Zeit Dale und Spiro beide für zwei chemisch und physikalisch durchaus verschiedene, qualitativ und quantitativ aber identisch wirkende Körper.

Daher wird in den Neuauflagen verschiedener Pharmakopöen (Pharm. U. S. A. 10. Aufl., Pharm. germ. 6. Aufl.) bei der Herstellung der Mutterkornextrakte eine möglichst vollkommene Gewinnung der Alkaloide angestrebt.

Da das Ergotamin als Reinalkaloid nicht beständig ist, wird es als haltbares weinsaures Salz von der Sandoz A. G. Nürnberg unter dem Namen Gynergen in den Handel gebracht. Auch mit dem Salze ließen sich dieselben pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen erzielen wie mit dem Alkaloid. Es ist in $^1/_2$%iger klarer Lösung in Ampullen zu 1,1 ccm und in Tabletten zu 1 mg Ergotamintartrat erhältlich.

Obgleich die Chemie und die Pharmakologie mit Sicherheit erkennen ließen, daß im Ergotamin der spezifisch wirkende Stoff des Mutterkorns gefunden worden sei, so mußte doch erst die Klinik durch seine Anwendung am Krankenbett den endgültigen Beweis erbringen. Hatte sich doch schon bei der experimentellen Untersuchung gezeigt, daß die Ansprechbarkeit der einzelnen Tiergattungen auf Ergotamin eine verschiedene sei. Dieser Beweis ist in zahlreichen bisher in der Literatur erschienenen Berichten und Veröffentlichungen geführt worden.

Durch die bisherige Anwendung der Mutterkorndroge und seines Extraktes war auch für den neuen Stoff das Indikationsgebiet vorgezeichnet. Seine Hauptanwendung fand das Mutterkorn in der Geburtshilfe. Es ist nun zu untersuchen, wie Gynergen in den einzelnen Phasen der Schwangerschaft und der Geburt wirkt.

Die im Experiment beobachtete Erzeugung von rhythmischen Kontraktionen des Uterus durch Ergotamin veranlaßte zum Gebrauch des Gynergens als Wehenerregungsmittel beim künstlichen Abort oder bei der Einleitung der Frühgeburt. Die Erfolge waren indes nicht zufriedenstellend. In der ersten Hälfte der Schwangerschaft ließen sich nie Wehen erzeugen, auch nicht in Kombination mit anderen Wehenmitteln. Ja, Kopischke sieht sogar in dieser Eigenschaft bei intakter Schwangerschaft den Uterus nicht zu beeinflussen, ein wertvolles

Diagnostikum für die Intaktheit des Eies. Dagegen gelang es Zöllner bei einer Schwangeren im 6. Monat einen Erfolg herbeizuführen. Nach einem 2 Tage andauernden Krampfzustand des Uterus wurde die Frucht ausgestoßen, deren Tod jedoch nach dem Grade der eingetretenen Mazeration auf den Gebrauch des Gynergens zurückgeführt werden mußte. Zöllner glaubt deshalb bei einer Interruptio in diesem Zeitraum, in dem auf das Leben des Kindes keine Rücksicht genommen zu werden braucht, das Gynergen empfehlen zu können. Bei der Unsicherheit des Erfolges wird jedoch das Gynergen als ungeeignet für die Einleitung eines Aborts oder einer Frühgeburt anzusprechen sein. Dagegen läßt es sich nach Riedel als unterstützendes Mittel bei der instrumentellen Unterbrechung sehr gut verwenden.

Bessere Erfolge ließen sich bei der Behandlung des Aborts mit Gynergen erzielen. Bei beginnendem und in Gang befindlichem Abort sahen Turolt und Kopischke auf Verabreichung von 1 ccm Gynergen die prompte Ausstoßung des Eies in toto bald nach der Injektion. Dabei berichtet letzterer von einer mit der Länge der Schwangerschaft sich erhöhenden Ansprechbarkeit des Uterus auf Berührung, einer Sensibilisierung durch Gynergen. Ebenso konnte er eine Erweiterung und Eröffnung des anfangs geschlossenen Muttermundes beobachten. Kopischke sah in 55% seiner Fälle nach Darreichung von Gynergen spontane Ausstoßung der Frucht, in den übrigen konnte durch digitale Ausräumung ohne vorangehende Dilatation die noch anhaftende Plazenta oder Reste derselben leicht entfernt werden. Andere Berichterstatter, wie z. B. Riedel, konnten jedoch diese guten Erfahrungen nicht ganz bestätigen. Unbestreitbare Erfolge lieferte das Gynergen dagegen bei Behandlung des Abortus completus. Die Blutung kommt durch die starke Kontraktion der Uterusmuskulatur bald zum Stehen. War die Ausstoßung des ganzen Eies noch nicht erfolgt, befanden sich noch Plazenta oder Reste davon in utero, so erwies sich Gynergen ebenfalls als sehr nützlich. Turolt konnte durch parenterale Zufuhr von Gynergen in 60% der

Fälle alsbald eine spontane Ausstoßung des Plazentarestes herbeiführen. v. Mikulicz gibt bei seinen Mißerfolgen die Möglichkeit einer ungenügenden Dosierung zu. Auch Zöllner gelang es, die Spontanausstoßung zu erzielen, sogar in Fällen, in denen bereits jede Wehentätigkeit erloschen war. Gegenüber dem Chinin, das nur am sensibilisierten Uterus bei noch vorhandener Wehentätigkeit wirke, gibt er dem Gynergen den Vorzug, da hierdurch die aufgehobene Wehentätigkeit wieder in Gang gebracht werden könne. v. Mikulicz berichtet ferner über gute Resultate hinsichtlich Entfieberung und Blutstillung bei prophylaktischer Anwendung von Gynergen nach Ausräumung des Uterus bei nicht infiziertem Abort.

Bei der häufigen Komplikation des Abortus incompletus mit Fieber zeigte sich Gynergen besonders angebracht wegen der Gefahr, durch den Versuch der instrumentellen Ausräumung den septischen Prozeß im Uterus zu generalisieren. Durch die feste Kontraktion der Uterusmuskulatur wird bei eröffnetem Muttermund einerseits eine Ausstoßung des infizierten Eies ermöglicht, andererseits dem schrankenlosen Eindringen der Bakterien in die Lymphbahnen Widerstand geleistet. Kopischke sah nach intramuskulärer Injektion von 1 ccm Gynergen meistens eine Erweiterung des Muttermundes, vermehrten Ausfluß von Sekret aus dem Zervikalkanal sowie einen Temperaturabfall, bei dessen Eintritt er dann eine Ausräumung des Uterus vornimmt. Demgegenüber entfernt Riedel bei fieberhaftem Abort zunächst die noch im Uterus etwa vorhandenen Reste auf schonende Weise, um eine durch die ungenügende Erweiterung des Muttermundes zustandekommende Einpressung von Bakterien in die Lymphbahnen zu vermeiden, und beginnt dann eine intensive Nachbehandlung mit Gynergen.

Schon bei der Anwendung des Gynergens in der Therapie des Aborts hatte sich gezeigt, daß die Ansprechbarkeit des Uterus desto größer wurde, je näher das Ende der Schwangerschaft bevorstand. Die Hoffnung, im Gynergen ein Wehenerregungsmittel zur Auslösung der normalen Geburt zu erhalten, bestätigte sich jedoch

nicht. Spiro glaubt, daß vielleicht eine Kombination mit Chinin den gewünschten Erfolg bringen könnte.

Die Verwendung von Sekale während der Geburt galt und gilt noch bei der Mehrzahl der Geburtshelfer als fehlerhaft. Für die Darreichung von Gynergen als dem Träger der spezifischen Mutterkornwirkung mußte sich naturgemäß dasselbe ergeben. Durch die Versuche von v. Herff mit Sekakornin zeigte sich jedoch, daß Sekale auch während der Geburt, allerdings nur in ganz kleinen Mengen dargereicht werden konnte; vor allem sollte dadurch die Frequenz der Wehenfolge beeinflußt, aber auch die Intensität schwacher Wehen verstärkt werden. Die Untersuchung Spiros ergaben am Meerschweinchenuterus, daß Gynergen an der oberen Hälfte des Uterushorns den Tonus und Rhythmus steigerte, am unteren Ende dagegen zu einer Erschlaffung führte. Dadurch kam es zu „jenem vielgefürchteten ‚Kontraktionsring', der ja schon seit langem die Verwendung des Sekale während der Geburt in Verruf gebracht hat". (Spiro). Die mitgeteilte Erfahrung über Verwendung von Gynergen in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode sind nicht groß und wenig ermutigend. Böwing warnt vor seiner Anwendung intra partum auf Grund folgender Erfahrung: In einem Falle bewirkte nach vorausgeschickter Medikation von 2 Spritzen Pituglandol die Injektion von 1/4 mg Ergotamin = 1/2 Spritze Gynergen einen tetanus uteri; bei einem zweiten kam es nach intramuskulärer Injektion von Gynergen wegen Wehenschwäche ebenfalls zu einer Dauerkontraktion, die die Zangenentbindung sehr erschwerte. Glücklicherweise konnten beide Kinder, die asphyktisch entwickelt wurden, wiederbelebt werden. Ähnlich verlief ein Fall von Körting, in dem durch die einmalige Gabe von 1/4 mg Gynergen dauernde Wehen ausgelöst wurden, die das Leben des Kindes gefährdeten; in einem zweiten Falle wurde ein totes Kind mit allen Zeichen der intrauterinen Asphyxie durch Forceps entwickelt. Allerdings waren auch hier der Gynergeninjektion wieder zweimalige Gaben von 0,5 g Chinin vorausgegangen. Begreiflicherweise warnen diese

Autoren vor der Verwendung von Gynergen sub partu, zumal in hohen Dosen und in Kombination mit anderen den Uterustonus erhöhenden Präparaten. In einem Falle, in dem wegen eines toten Kindes keine Rücksicht genommen zu werden brauchte, gelang es v. Mikulicz in der Eröffnungsperiode den eingetretenen Wehenstillstand durch Injektion von 0,5 ccm Gynergen aufzuheben und nach 3 Stunden die Spontangeburt herbeizuführen. Bei der Beurteilung aller dieser Fälle zeigt sich jedoch, daß eine ziemlich große Dosis Gynergen verabfolgt worden war, oder Gynergen in Verbindung mit noch einem anderen Wehenmittel. Guggisberg fordert deshalb in der Austreibungsperiode Gynergen selbst in kleinen Mengen nur dann anzuwenden, wenn die Möglichkeit besteht, bei Gefahr sofort das Kind entbinden zu können. Gyr beobachtete andererseits einen Fall in der Austreibungsperiode, bei dem nach 0,5 g Chinin und 10 Tropfen Gynergen nach 1 Stunde sehr gute Wehen einsetzten, und nach 5 Stunden die Geburt erfolgte. Vielleicht erzielt auch hier eine Verbindnng von Chinin und Gynergen bessere Erfolge als jedes Medikament für sich allein. Weinsheimer dagegen konnte durch parenterale Verabreichung von $^1/_4$—$^1/_2$ ccm Gynergen in 39 Fällen gute Resultate erzielen. Nur zweimal war eine Beendigung der Geburt durch Kunsthilfe notwendig.

Die besten und schönsten Erfolge ließen sich mit Gynergen in der Behandlung der Nachgeburt erzielen. Hier wirkte Gynergen mitunter lebensrettend. Die gefürchtete Gefahr der Atonia uteri ließ sich hiermit weitgehend bannen, der schlaffe aufgetriebene Uterus kontrahiert sich wieder fest und bringt dadurch die Blutung zum Stehen. Mit Recht nennt deshalb Guggisberg das Gynergen „das Uteruserregungsmittel par excellence in der Nachgeburtsperiode". Zur Anwendung gelangte Gynergen bei Atonie sowohl vor wie nach Ausstoßung der Plazenta. Dabei zeigte sich, daß der Uterus um so besser auf das Gynergen ansprach, je früher nach der Geburt die Injektion erfolgte. Aber auch eine erst nach einigen Tagen nach der Geburt auftretende Atonie

war gut beeinflußbar. Die Wirkung zeigte sich nach einer kurzen Latenzzeit, meist schon 1—2 Minuten nachher in einer starken Wehentätigkeit, die nach Ablauf von 25—40 Minuten post injectionem meist in einen konstanten Kontraktionszustand überging. Zur Kompensation dieser Latenzzeit, die vielfach allerdings für das Leben der Entbundenen sehr bedeutungsvoll werden kann, empfehlen Guggisberg und Riedel die gleichzeitige intravenöse Darreichung von Hypophysenpräparaten, die eine sofortige, aber nicht anhaltende Wirkung nach sich haben. In den Wehenpausen zeigt der Uterus eine hochgradige Sensibilisierung durch Gynergen: schon auf leichtes Betasten reagiert er mit starken Kontraktionen. Dieser Erfolg bedeutete natürlich gegenüber der bisherigen Bekämpfung der atonischen Blutung das Ideal einer Behandlung. Alle Berichterstatter erwähnen gute Erfolge, fast nie versagte das Mittel. Stöckel konnte auf Grund einer Rundfrage bei einer großen Zahl von Geburtshelfern feststellen, daß Gynergen das mit am meisten gebrauchte Sekalepräparat zur Bekämpfung der Nachgeburtsblutung sei, bei dem ihm besonders die Konstanz der Wirkung auffallend erscheint. Auch Döderlein hält von den Sekalepräparaten zur Zeit das Gynergen für das beste. Auch vor Ausstoßung der Plazenta bewährte sich Gynergen. Der vorher wegen der Schlaffheit des Uterus mißglückte Crédésche Handgriff wurde durch die Tonuszunahme der Muskulatur ermöglicht, noch anhaftende Teile lösten sich, und durch die Kontraktion des Uterus kam die bedrohliche Blutung zum Stillstand. Bei Anhaftungsanomalien der Plazenta (placenta adhaerens) erlebte v. Mikulicz Mißerfolge, doch konnte er auch mit keinem anderen Wehenmittel bessere Erfolge erzielen; nur manuelle Lösung oder forcierter Crédé brachten Abhilfe. In diesen Fällen konnte v. Mikulicz trotz vorhergehender Anwendung von Gynergen bei der manuellen Lösung einen Spasmus des inneren Muttermundes nicht beobachten. Man wird daher wohl in dem Sitz der gelösten Plazenta im Uteruskavum keine Kontraindikation gegen die Verwendung von Gynergen erblicken dürfen.

Diese guten Erfahrungen mit Gynergen bei Atonie mußten naturgemäß dazu führen, sich dieses Mittels auch zur Prophylaxe atonischer Blutungen zu bedienen. Wie Lützenkirchen berichtet, wurde Gynergen seit dem Jahre 1921 in der Krankenanstalt vom Roten Kreuz in München regelmäßig nach Lösung oder spätestens nach Ausstoßung der Nachgeburt in allen Fällen angewandt, in denen eine Atonie zu befürchten war. Es ergab sich hierzu eine Anzeige nach langdauernden schweren Geburten, bei denen die Uterusmuskulatur sehr ermüdet war, nach übermäßiger Ausdehnung des Uterus bei Hydramnios oder Zwillingen, sowie in Fällen, in denen anamnestisch eine Nachgeburtsblutung zu fürchten war. In allen Fällen waren die Resultate sehr gut. Heidler berichtet über gute Erfolge an der II. Universitäts-Frauenklinik in Wien. Hier wurde in zahlreichen Fällen 0,5—0,75 ccm Gynergen intram. oder auch bis zu 6 Tabletten täglich per os verabreicht in Verbindung mit einem Hypophysenpräparat.

Ebenso befriedigend war die Wirkung des Gynergens bei operativer Geburtshilfe: Lützenkirchen erwähnt die augenfällig gute Wirkung der Gynergeninjektion bei mehreren Fällen von Sectio abdominalis oder vaginalis am wehenlosen Uterus, bei denen die nach Entleerung des Uterus auftretende starke atonische Blutung durch Gynergen in kürzester Zeit, meist schon nach einer Minute prompt zum Stillstand kam.

Nach der Veröffentlichung von Heidler wird in der II. Univ. Frauenklinik in Wien in Fällen operativer Geburtshilfe bis zur Entwicklung des Kindes 0,75 ccm Pituisan intrav. und die gleiche Dosis Gynergen intram. systematisch verabfolgt. Aus der gleichen Indikation gelangte Gynergen nach Sectio abdominalis oder vaginalis durch direkte Injektion in den wehenlosen Uterus zur Anwendung. Der Erfolg zeigte sich in einer vielfach schon nach einer Minute zustandekommenden festen Kontraktion, durch die die Blutung zum Stillstand gebracht wurde.

Für die Beurteilung der Wirkungsweise des Gynergens in dieser Phase der Geburt ist von Interesse ein

Serienversuch, den v. Mikulicz an 28 normalen Fällen anstellte. Er fand dabei, daß die Anzahl der auftretenden Wehen im Vergleich zu den unbehandelten Fällen nicht zunahm, daß dagegen bei den behandelten die Wehen von längerer Dauer waren. Besonders auffallend war dabei, daß bis zur Lösung der Plazenta nur wenig mehr als die Hälfte der Zeit und eine bedeutend geringere Anzahl von Wehen notwendig war. Es zeigte sich also, daß Gynergen, den normalen physiologischen Ablösungsvorgang der Plazenta unterstützte und förderte. Doch warnt Guggisberg vor der Verwendung von Sekalepräparaten, „sobald es sich nur darum handelt die Nachgeburtsperiode abzukürzen". Da v. Mikulicz, wie oben dargelegt wurde, den auch von Guggisberg gefürchteten Spasmus des inneren Muttermundes nach Verabfolgung von Gynergen nicht finden konnte, so werden sich gegen eine systematisch durchgeführte prophylaktische Darreichung von Gynergen keine Bedenken erheben lassen. In der Krankenanstalt vom Roten Kreuz in München wird deshalb nach Ausstoßung der Nachgeburt ausnahmslos und systematisch zur Prophylaxe einer postpartalen Atonie $^3/_4$—1 ccm Gynergen intramuskulär mit bestem Erfolge verabreicht.

Ausgezeichnete Dienste leistete das Gynergen auch in der Behandlung der Pathologie des Wochenbetts. Hier gelangte es zur Anwendung bei Retention von Plazentarresten, die fortdauernde Blutung sowie starken Lochienfluß zur Folge hatten. Durch die ausgelöste feste Kontraktion des Uterus wird eine Ablösung dieser Reste begünstigt und ein Sistieren des dadurch bedingten, oft sehr übelriechenden Wochenflusses ermöglicht. Auf das dadurch hervorgerufene Fieber mußte deshalb Gynergen einen guten Einfluß ausüben. Aber auch auf andere durch Infektion vom Uterus bedingte Fieberzustände wirkte Gynergen durch Erschwerung des Lymphabflusses günstig ein. Die von verschiedenen Seiten mitgeteilten Berichte sprechen von guten Resultaten. Wenn auch, wie v. Mikulicz hervorhebt, eine große Zahl von Fällen unbehandelt, allein durch Bettruhe entfiebert werden kann, so schreibt dieser Verfasser doch

dem Gynergen eine ursächliche Wirkung zu, da er an 2 Fällen sehen konnte, daß nach bereits stattgefundener Entfieberung bei Weglassen der Gynergenmedikation wieder Temperaturen auftraten. Auch bei Spätblutungen im Wochenbett konnten mit Gynergen gute Erfolge erzielt werden. Hierbei zeigte sich, daß der Uterus weniger schnell und energisch auf Gynergen ansprach, je mehr Zeit nach der Geburt verflossen war; in allen diesen Fällen mußten höhere Dosen des Mittels verabreicht werden. Auf dieser Eigenschaft, den Uterus in einen Zustand energischer Kontraktion versetzen zu können, beruht auch die Verwendung des Gynergens bei Subinvolutio uteri. Sowohl Turolt wie Kopischke konnten gute Erfolge erreichen. Letzterer erwähnt, daß er oft noch das gewünschte Ziel erreichen konnte, wo das offizinelle Sekale versagt hatte.

Die Fähigkeit, den Uterus zu kontrahieren und damit einen Verschluß der blutenden Gefäße herbeizuführen, ließ das Gynergen auch als geeignet erscheinen für die Therapie gynäkologischer Blutungen. Naturgemäß konnte das Mittel seine Wirksamkeit nur entfalten, wenn die Störung ihren Sitz im Uterus hatte und mußte daher versagen oder nur symptomatisch wirken bei allen pathologischen Blutungen ovariellen Ursprungs. Klinische Anwendung fand das Gynergen vor allem bei klimakterischen und myomatösen Blutungen. In beiden Fällen läßt sich als Ursache des starken Blutverlustes wohl eine ungenügende Tätigkeit der Uterusmuskulatur vermuten, das eine Mal wegen der funktionellen Minderwertigkeit des Organs, das andere Mal wegen der mechanischen Behinderung der Muskeltätigkeit. Die Blutung beim submukösen Myom bildet nach dem Gesagten keine Indikation für die Anwendung des Gynergens, mußte also zu einem Versagen des Mittels führen. Die in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse sprechen zum größten Teil für die therapeutisch erfolgreiche Verwendbarkeit des Gynergens. Doch konnte eine Reihe von Autoren die mitgeteilten Erfolge nicht bestätigen. Während z. B. Pfeilsticker die besten Resultate durch individualisierende Darreichung von

Gynergentabletten erzielen konnte, rät Riedel in den genannten Fällen zu operativer Behandlung. Jedenfalls wird aber in allen Fällen, in denen eine Operation aus anderen Gründen z. B. Fettsucht, Herzfehler u. a. kontraindiziert ist, eine Gynergenbehandlung angezeigt erscheinen. Außer den beiden erwähnten Störungen konnte Fohr auch bei Pubertätsblutungen Heilung erzielen. Neben der ovariellen Störung besteht ja wohl auch hier eine Hypoplasie und funktionelle Arbeitsunfähigkeit der Uterusmuskulatur, die durch Darreichung von Gynergen gut beeinflußt wird. Guggisberg, Turolt u. a. berichten über gute Resultate. Ebenso sah Turolt bei Menorrhagien infolge gonorrhoischer Adnextumoren in der Mehrzahl der Fälle ein Sistieren oder zumindest Nachlassen der Blutung. Wetterwald empfiehlt die intravenöse Verabreichung von Gynergen bei Blutungen nach Auskratzungen. Ebenso konnte Riedel durch längere Medikation von Gynergentabletten die nach Abortausräumung vielfach auftretende starke erste Periodenblutung in normalen Grenzen halten und damit die Erwerbstätigkeit der Frauen um ein bedeutendes früher herbeiführen. Schließlich sei noch die von Stratz empfohlene und von Fohr geübte prophylaktische Darreichung von Gynergen erwähnt, durch die eine Sensibilisierung und Tonuserhöhung des Uterus herbeigeführt werden soll. Dadurch konnten die Autoren die nachfolgende Periode auf einem normalen Maß von Stärke halten.

Während vor allem in den englisch sprechenden Ländern bereits seit langer Zeit Sekalepräparate in der Behandlung des Morbus Basedowii Verwendung fanden, erhielt diese Therapie durch die Isolierung und die pharmakologische Prüfung des Ergotamins eine neue wissenschaftliche Basis. Die physiologische Prüfung hatte, wie oben dargelegt wurde, gezeigt, daß Ergotamin lähmend auf den Sympathikus wirke, aber auch eine hemmende Wirkung auf die vom Parasympathikus hervorgerufene Erregung mancher Organe, z. B. des Magen-Darmtraktus, ausübe. Diese Erfahrung brachte Adlersberg und Porges zu der Ansicht, im Ergo-

tamin einen Antagonisten des Thyroxins zu sehen, das ja auf alle fördernden Impulse des vegetativen Nervensystems eine Steigerung ausübt, und veranlaßte sie, das Gynergen zur Behandlung des Morbus Basedowii heranzuziehen. Von den behandelten Fällen konnten sie bei 15 Pat. eine weitgehende Besserung erzielen, bei 4 Pat. wurde das Leiden nur mäßig beeinflußt, während bei 3 Pat. keine Änderung des Befindens festgestellt werden konnte. Dabei konnten die beiden Forscher eine Besserung des Allgemeinbefindens, eine Abnahme der Pulsfrequenz und des Tremors, eine Verminderung des Exophthalmus, eine Herabsetzung des Grundumsatzes sowie eine Zunahme des Gewichtes beobachten. Auch 2 Fälle mit schwerem Jod-Basedow ließen sich durch die Ergotaminbehandlung gut beeinflussen. Zwar konnte in keinem Falle eine absolute Heilung erzielt werden, es kam nach kürzerer oder längerer Zeit zu einem Rezidiv, die einzelnen Symptome stellten sich wieder ein. Doch konnte dann durch eine neue ambulatorisch durchführbare Gynergenkur eine weitgehende Remission erzielt werden. Auch Margit Halder konnte einen Einfluß des Gynergens auf die Herabsetzung der Pulsfrequenz und des Stoffwechselumsatzes beobachten.

Diese gute Wirkung vor allem auf die Herztätigkeit ließen das Gynergen als geeignet erscheinen für die Vorbereitung zur chirurgischen Behandlung des Basedow. Die Gefahr der plötzlichen Insuffizienz bei dem durch die gesteigerte Tätigkeit bereits geschwächten Herzen verbot oft den notwendigen operativen Eingriff, die bisherigen vorbereitenden Maßnahmen (strenge Bettruhe, Chinidin, Phosphate, Sedativa usw.) führten oft nicht zum Ziel. Auch die nach der Operation wohl durch die vermehrte Einschwemmung des die Herztätigkeit steigernden Thyrotoxins bedingte Tachykardie brachte oft größte Gefahren. Durch die Verwendung des Gynergens konnten sowohl Merke wie Rütz eine gute Beeinflussung dieser beängstigenden Zustände wahrnehmen. Bereits wenige Minuten nach der subkutanen Injektion zeigte sich eine Pulsverlangsamung, die nach 1/4 Stunde ihr Maximum erreichte und etwa 6—10 Stunden

anhielt. In einem Falle fand Merke ein sofortiges Sinken der Pulszahl von 120 auf 60, bei einem wegen starker Blutung eingetretenen Kollaps mit einer Pulsfrequenz von 160—170 konnte durch die Injektion eine Besserung des Allgemeinbefindens und eine Herabsetzung der Pulsfrequenz auf 110—120 erreicht werden. Rütz fand auch in einem Falle von Riesenzellensarkom des Femur eine Herabsetzung der starken Tanhykardie, die wohl durch die Intoxikation durch den zerfallenden Tumor hervorgerufen war.

Auf der Beeinflussung des sympathischen Nervensystems beruht ferner die Anwendung des Gynergens bei Urticaria, Prurigo vulgaris sowie manchen Fällen von Migräne. Thiel konnte neuerdings bei der Behandlung des Glaukoms eine gute Wirkung feststellen. Stahnke berichtet ferner über eine auffallende Schmerzstillung durch Gynergen bei einem Anus praeternaturalis. Eine weitere Beobachtung betrifft 2 Fälle, in denen wegen heftigen Schmerzen, in einem Falle mit nachfolgender Raymaudscher Gangrän der Versuch einer periarteriellen Sympathektomie gemacht wurde, nach deren Mißlingen eine Injektion von Gynergen jedoch prompt die Schmerzen zum Schwinden brachte. Nach den Untersuchungen von E. J. Lesser und K. Zipf konnte beim Kaninchen durch Gynergen eine Blutzuckersenkung herbeigeführt werden. Doch werden auf diesen Gebieten erst neuere Forschungen Klärung bringen müssen.

Es war erklärlich, daß ein so stark wirksames Mittel wie das Gynergen eine genaue Dosierung und strikte Indikation verlangte, wenn es nicht unangenehme Nebenerscheinungen hervorrufen sollte. Von den in der Literatur mitgeteilten lästigen Nebenwirkungen sind es vor allem Brechreiz, Erbrechen, Übelsein, Kopfschmerzen, Schwindel, Flimmern vor den Augen, Muskelschmerzen, Pulsverlangsamung und Durchfälle, die etwa $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach der Darreichung bei einer Reihe von Fällen auftraten. Doch hielten diese Erscheinungen nicht länger als höchstens 2 Stunden an, meist noch kürzere Zeit. Aber auch ernstere Erscheinungen traten gelegentlich auf. Pfeilsticker beobachtet so bei einer Pat. nach

dreiwöchliger Verabfolgung von täglich 6 mg Ergotamintartrat per os ein mehrere Monate anhaltendes Taubsein der Hände, das sich erst allmählich wieder verlor. Zöllner sah nach intramuskulärer Darreichung von 2 ccm bezw. 1 ccm Gynergen in 2 Fällen nach Geburt einen Kollaps mit kleinem, schwachen Puls, starker Bradykardie, geringem Blutdruck und deutlich ausgeprägter Zyanose. Erst durch Darreichung von Exzitantien ließen sich die gefahrdrohenden Zeichen bannen. Auch Kopischke sah bei einem Abort nach einer Dosis von 2 Tabletten Gynergen im Verlaufe eines halben Tages einen ähnlichen bedrohlichen Zustand. Während er in diesem Falle die Wirkung auf eine Überregbarkeit des parasympathischen Systems zurückführen konnte, vermochte er in zwei anderen ähnlichen eine Ursache nicht zu eruieren. Körting sah bei einer IVpara, bei der nach einer schweren Geburt (großes Kind, Hydramnios, primäre Wehenschwäche) ein anfänglich normales Wochenbett folgte, dann aber plötzlich eine stärkere Blutung einsetzte, nach subkutaner Darreichung von $1^1/_2$ ccm Gynergen starkes Schwindelgefühl, Präkordialangst, heftige Kopfschmerzen, Schweißausbruch, Miosis, Pulsverlangsamung, sowie eine Anästhesie des ganzen linken Armes auftreten, die sich über einen Zeitraum von 3 Stunden erstreckte, während die übrigen Symptome noch 7 Stunden andauerten. Höhne erlebte sogar einen Todesfall nach direkter Injektion von 1 ccm Gynergen in die Uteruswand nach einer Schnittentbindung bei Plazenta präevia lateralis. Er warnt deshalb vor unvorsichtiger Anwendung dieses „besten Uteruskontraktionsmittels“ und begrenzt seine Höchstdosis auf $^1/_2$ ccm. Bei der Tagung der bayer. Gynäkologen im Februar 1927 demonstrierte Polano eine Patientin, eine Bürstenbinderin, bei der nach peroraler Darreichung von Gynergen symmetrische Gangrän an den Fingerspitzen aufgetreten war; Einzelheiten über den Fall sind noch nicht veröffentlicht. Auch Heyer berichtet über einen Fall von symmetrischer Gangrän beider Füße bei einem septischen Abort nach nur geringer Darreichung von Gynergen. In dem genannten Falle handelt es sich um

eine 24jährige Patientin, vom Typus asthenicus, mit leichter Protrusio bulborum, lebhaftem Dermographismus, jedoch ohne nachweisbare Veränderung der Schilddrüse; bei dieser Pat. stellten sich im zweiten Monat einer Gravidität Blutungen, mehrfaches Erbrechen und Temperatursteigerungen ein. Im Anschluß an die notwendig gewordene digitale Ausräumung des Aborts erhielt die Pat. 1 ccm Gynergen intram. sowie eine fortlaufende Gynergendarreichung von dreimal täglich eine Tablette. Nach 4 Tagen war die Pat. zwar entfiebert, doch klagte sie über zeitweiliges Stechen in den Füßen und Waden. Die Darreichung des Gynergen wurde trotz des Fehlens sonstiger Zeichen von Ergotismus sofort abgebrochen, doch sahen am folgenden Tage die Füße bläulich verfärbt aus, fühlten sich kalt an und zeigten herabgesetzte Aesthesie. Die offensichtlich sich einstellende Gangräneszierung schritt in den nächsten Tagen weiter vor und führte trotz aller therapeutischen Maßnahmen innerhalb einer Woche zur Demarkation links 2 Querfinger, rechts 3 Querfinger oberhalb der Malleolen. Am 12. Tage nach Beginn der Gynergendarreichung wurde die beiderseitige Amputation der Unterschenkel handbreit unterhalb des Kniegelenks vorgenommen. Hierbei fiel besonders auf, daß selbst aus den großen Gefäßen nach Abnahme der Staubinde nur tropfenweise das Blut sich entleerte. Bei der makroskopischen Besichtigung zeigte sich, daß die Arterien und auch die Venen außerordentlich stark kontrahiert waren. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich, daß das Lumen der Gefäße außerordentlich verengt, die Intima faltenartig zusammengelegt und die Media stark verdickt war. Die Endothelzellen waren streckenweise vakuolär degeneriert, die Kerne der Muskelzellen zeigten eine wellenartig abgeknickte Form und die kontraktile Substanz der Skelettmuskulatur war ausgedehnt untergegangen. Heyer führt in diesem Falle die furchtbare Wirkung des Präparates nach Ausschluß anderer Ursachen (Endarteritis obliterans oder productiva nach Lues, Tabak- oder Alkoholmißbrauch, Arteriosklerose, gelegentlich auftretender symmetrischer Gangrän nach

Infektionskrankheiten) auf eine neurospastische oder angioneurotische Disposition der betreffenden Pat. zurück, die sich auch in dem anfangs geschilderten labilen Gefäßsystem kundtat. Dazu traten wohl noch als weitere schädigende Faktoren eine Anaemie und die von dem septisch infizierten Abort ausgehende Toxinwirkung hinzu. Heyer schließt daher die Epikrisis seines Falles dahin ab, daß bei Gynergen, wie bei allen differenten Arzneimitteln, unangenehme Überraschungen nicht ausgeschlossen sind, und daß eine Kontraindikation gegen die Anwendung von Gynergen auch in kleinen Dosen besteht, wenn Anamnese oder Status den Verdacht einer neurospastischen Diathese erwecken. Es läßt sich nicht verkennen, daß diese Erfahrung Heyers in einem kaum lösbaren Widerspruch zu den Erfolgen der Gynergentherapie bei Basedow (Rütz) steht.

Im Gegensatz zu diesen Autoren, die im übrigen die gute Wirkung des Gynergens ebenfalls hervorheben, konnten Guggisberg, Riedel, v. Mikulicz u. a. die bedrohlichen Zwischenfälle nicht beobachten. Ja Lützenkirchen berichtet, daß sie bei Verwendung in der Nachgeburtsperiode „auch die unangenehmen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerz und Erbrechen, die mehrere Autoren von einem Teil ihrer Fälle angeben", bisher noch nie beobachten konnte. Böwing spricht sich sogar dahin aus, daß diese Nebenwirkungen immer ausbleiben „in allen Fällen, wo das Mittel absolut indiziert war, wo es sich um ausgesprochene Atonia uteri gehandelt hatte". Dabei ergab sich die von mehreren Autoren bestätigte Tatsache, daß bei Verwendung in der Geburtshilfe die unangenehmen Wirkungen des Mittels bedeutend geringer waren als bei gynäkologischen Blutungen. Lützenkirchen machte die Beobachtung, daß sich die lästigen Beschwerden nur bei Verwendung des Gynergens in der Ambulanz bemerkbar machten, dagegen bei stationärer Behandlung ausblieben, und sieht in ihnen „offenbar Folgen der starken vasokonstriktorischen Wirkung des Präparates auf das ganze Gefäßsystem und der dadurch bedingten Blutdruckschwankung." Turolt machte die Erfahrung, daß bei Hysterischen die

Erscheinungen viel stärker auftraten. In der Behandlung des Basedow sah Rütz bei allen Patienten etwa 20 bis 30 Minuten post injektionem Brechreiz sowie Unbehagen. Es scheint also, daß bei den einzelnen Individuen das vegetative Nervensystem verschieden stark reagiert, daß die bei dem einen therapeutisch wirkende Dosis bei dem anderen schon toxische Erscheinungen auslöst. Auf dieser Beeinflussung des sympathischen Systems beruht auch der Antagonismus des Kalziums, der von Zorn zuerst therapeutisch ausgenützt wurde. Er injizierte in einem seiner Fälle wegen schweren Brechreizes 8 ccm einer 10%igen Calciumchloridlösung intravenös und sah danach den Brechreiz schwinden. Doch stehen weitere Erfahrungen mit dieser Methode noch aus. Dagegen ließen sich nie Reizerscheinungen von seiten der Nieren oder Schmerzhaftigkeit und Nekrosen an der Injektionsstelle feststellen. Doch wurden nach intramuskulärer Verabreichung von einzelnen Pat. ziehende Schmerzen am Injektionsort angegeben, die einige Zeit anhielten. Es scheint also das Mittel keine lokalen Schädigungen des Gewebes auszulösen.

Die, wenn auch vorübergehenden subjektiven Beschwerden, in noch höherem Maße aber die allerdings sehr seltenen Beobachtungen von schweren Schäden nach Gynergendarreichung sind eine Mahnung zu vorsichtiger Dosierung.

In der ersten Zeit der Verwendung des Präparates wurden ungeheuer große Mengen angewandt. Wegen der dabei vielfach auftretenden Störungen ging man jedoch bald zu niedrigeren Dosen über und bei dieser Dosierung scheint es, „als ob sie mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen sind“ (Zöllner). Bei der häufigsten Indikation für die Verwendung des Gynergens, bei der Atonia uteri, ist die zumeist gebrauchte Dosierung die subkutane oder intramuskuläre Injektion von 1 ccm Gynergen. Eine Reihe von Autoren sah auch bereits nach Darreichung von $^1/_2$ ccm gute Erfolge. Jung und Schnitzer berichten über ausgezeichnete Wirkung bei direkter Injektion in die Uterusmuskulatur nach Schnittentbindung. Riedel

empfiehlt eine kombinierte Anwendung von Hypophysin intravenös und Gynergen intramuskulär, wobei ersteres schlagartig eine Kontraktion herbeiführe, während Gynergen allmählich eine Dauerkontraktion schaffe. In neuerer Zeit verwandte v. Mikulicz sowie Wetterwald die intravenöse Injektion von $^3/_4$ bezw. $^1/_2$ ccm Gynergen mit dem besten Resultat. Dieselbe Menge wird auch von den meisten Autoren prophylaktisch gegen Atonia uteri gegeben. Für die Verwendung während der Geburt rät Guggisberg, nur Gaben von höchstens 0,2 ccm darzureichen. Bei peroraler Verabfolgung müssen wegen des im Magen-Darmtraktus wahrscheinlich erfolgenden Abbaues höhere Dosen zur Anwendung gelangen. Für eine Kombination mit einem anderen Wehenmittel wird auch von diesem nur eine kleine Dosis wegen der Gefahr der Kumulierung gegeben werden dürfen. Während des Wochenbetts gelangt Gynergen sowohl in subkutaner Injektion wie auch in Tablettenform (zweimal täglich 1 Tablette [v. Mikulicz]) zur Anwendung. Dabei wird sich die Höhe der Dosis nach der seit der Geburt verstrichenen Zeit richten müssen, da die Ansprechbarkeit des Uterus auf Gynergen um so mehr abnimmt, je weiter die Geburt zurückliegt (Boewing). Turolt wandte daher auch Gaben bis zu 6 Tabletten pro die ohne Schädigung mit Erfolg an. In der Behandlung des Aborts hat sich die Injektion wie die perorale Darreichung bewährt. Bei komplettem Abort konnte Turolt durch intramuskuläre Injektion von 1 ccm ein vollkommenes Sistieren der Blutung erreichen. Eine länger fortgesetzte Darreichung wird sich hier auch durch Verabfolgung per os am leichtesten ermöglichen. In der Gynäkologie gelangt das Präparat, da es sich meist um eine längere Behandlungsdauer handelt, vor allem in Tabletten zur Anwendung. Turolt wandte Gaben von 3—6, höchstens 10 Tabletten an. Pfeilsticker empfiehlt täglich 2 Tabletten, in jeder Woche um 1 Tablette steigend bis zu 4 Stück täglich, sowie dann eine Pause von 14 Tagen eintreten zu lassen, woran sich eine Wiederholung der Kur anschließen kann. Während der Menstruation können auch 3×2 Tabletten ohne Nachteil

gegeben werden. Fohr hatte gute Erfolge bei Verwendung von täglich 1—2 Tabletten im Intermenstruum mit Aussetzung der Medikation während der Periode. Ist die Blutung wieder annähernd normal geworden, so schränkt er jedesmal die Darreichungsdauer um einen Tag ein. Er beginnt so vielfach die Behandlung 8 Tage oder noch kürzere Zeit vor der Periode mit 2× täglich 1 Tablette und geht dann in der geschilderten Weise in der Medikation zurück. In der Behandlung des Morbus Basedowii empfiehlt sich eine subkutane Injektion von täglich 2× 1/2 ccm. Für die Behandlung eines Rezidivs genügt die ambulante Behandlung mit Tabletten (3× täglich 1 Tablette). Für die chirurgische Vorbereitung empfiehlt Rütz 1—2× täglich 1/4—1/2 Ampulle bei leerem Magen zur Vermeidung des sonst häufig auftretenden Brechreizes.

Zusammenfassend läßt sich wohl folgendes über das Gynergen sagen: Das Gynergen enthält die spezifische Substanz des Mutterkorns in reiner, konstanter Form. Es ist von starker Wirksamkeit, sodaß schon kleine Dosen für die Therapie genügen. Bei Verabreichung in diesen kleinen Mengen treten unangenehme Nebenerscheinungen nur selten auf. Es leistet gute Erfolge bei Behandlung des Aborts, im Wochenbett, sowie bei gynäkologischen Blutungen. Für die Anwendung während der Geburt hat es sich wegen seiner starken Wirksamkeit nicht geeignet, zumindest ist eine ganz niedrige Dosierung notwendig. Für die Erzeugung eines Aborts und zur Einleitung der Geburt hat es sich als ungeeignet erwiesen. Seine Hauptanwendung findet es bei Atonia uteri, wo es sich als das wirksamste Mittel gezeigt hat. In der Behandlung des Morbus Basedowii konnte mit ihm keine Heilung erzielt werden, doch eignet es sich gut für die Vorbereitung zur chirurgischen Behandlung.

Der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Albrecht verdanke ich folgende Mitteilung: Im Wöchnerinnenheim der Krankenanstalt vom Roten Kreuz in München wird systematisch nach erfolgter Geburt 3/4—1 ccm Gynergen

intramuskulär verabfolgt. Zurückhaltung wegen vorheriger Medikation von Pituglandol oder Pituisan hat sich als überflüssig erwiesen. Zeichen vasomotorischer Übererregbarkeit gelten bei uns nicht als Kontraindikation auf Grund der bereits von Lützenkirchen bekannt gegebenen Erfahrung: Bei einer älteren Erstgebärenden mit hochgradiger vasomotorischer Erregbarkeit wurde keine prophylaktische Injektion von Gynergen vorgenommen; es setzte 10 Minuten nach Ausstoßung der Plazenta eine starke atonische Nachblutung ein. Die nunmehr vorgenommene Injektion zeitigte einen prompten Erfolg ohne jede Nebenwirkung. Da bei einem Material von nunmehr 2578 Fällen nie Zeichen von Ergotismus oder sonstige Störungen, die dem Präparat zugeschrieben werden müßten, beobachtet wurden, besteht für uns keine Veranlassung, die so bewährte Methode der prophylaktischen Gynergeninjektion zu verlassen.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor Albrecht, München, für die freundliche Überlassung der Arbeit und des Materials sowie für die Übernahme des Referats meinen Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

Albrecht, Diskussionsbemerkung an der 19. Tagung der Deutsch. Ges. f. Gyn. Wien am 3./6. VI. 1925. Ref.: Ztbl. f. Gyn. 1925, Nr. 28, S. 1542.

Bowing Karl, Gynergen, ein neues Mittel zur Bekämpfung der Atonia uteri. Münch. med. Wo. 1922, Nr. 8, S. 266—268.

Brack W., Die alimentäre Hämoklasie bei Prurigo und ihre klinische Bedeutung. Schweiz. med. Wo. 1925, Nr. 48.

Braun Alfred, Zur Auswertung von Mutterkornpräparaten. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 108, Heft 1—2, S. 96—105.

Döderlein A., Über die Behandlung der Fehlgeburt. Berliner Klinik. Mai 1925.

Eberhart Franz, Geburtshilfliches Brevier für Ärzte und Studierende. S. 21, 44, 52, 59, 141. Verl. Urban und Schwarzenberg 1925.

Fink Karl, Die Behandlungsmethoden fieberloser Aborte und ihre Gefahrenbreiten. Dtsch. med. Wo. 1925, Nr. 45, S. 1862.

Fohr O., Die orale Verabreichung des Mutterkornhauptalkaloids in der Gynäkologie u. Geburtshilfe. Zbl. f. Gyn. 1927, Nr. 3.

Frey Th., Zur Wirkung des Gynergen. Schweiz. med. Wo. 1922, Nr. 1, S. 18.

Gauß, Diskussionsbemerkung an der 19. Tagung der Deutsch. Ges. f. Gyn. Wien am 3./6. VI. 1925. Ref.: Zbl. f. Gyn. 1925, Nr. 28, S. 1541.

Goenner Alfr., Über Mutterkornwirkung. Schweiz. med. Wo. 1927, Nr. 5.

Guggisberg H., Über Ergotamin. Schweiz. med. Wo. 1921, Nr. 32, S. 750.

Derselbe. Über Gynergen. Schweiz. med. Wo. 1924, Nr. 4, S. 97—101.

Gyr Erna, Klin. Erfahrungen mit dem Gynergen-Sandoz. Schweiz. med. Wo. 1921, Nr. 39, S. 898—899.

Halder Margit, Über den Einfluß des Ergotamins auf den Grundumsatz Basedowkranker. Schweiz. med. Wo. 1927, Nr. 18.

Heidler Hans, Therapeut. Richtlinien bei physiolog. und patholog. Nachgeburtsblutungen. Wien. med. Wo. 1925, Nr. 39 u. 47.

Heyer E., Symmetrische Gangrän beider Füße bei febrilem Abort und gleichzeitiger Gynergendarreichung. Zbl. f. Gyn. 1927, S. 27.

Hinselmann Hans, Die Registrierung der Kontraktionen des nichtschwangeren menschlichen Uterus. Klin. Wo. 1925, Nr. 47, S. 2244—2245.

Hoehne, Klinische Erfahrungen mit modernen Wehenmitteln, insbes. mit Gynergen. Vortr. gehalten an der 19. Tagung der Dtsch. Ges. f. Gyn. Wien 3./6. VI. 25. Ref.: Zbl. f. Gyn. 1925, Nr. 28, S. 1536—1537.

Kopischke Franz, Über Gynergen, besonders in der Abortbehandlung. Dtsch. med. Wo. 1924, Nr. 43, S. 1476—1478.

Körting W., Ist Gynergen unschädlich? Klin. Wo. 1923, S. 1160.

Derselbe. Gynergen zur Bekämpfung der Atonia uteri. Münch. med. Wo. 1924, Nr. 23, S. 753.

Langecker Hedwig, Über das Vorkommen ergotoxinartiger Uteruswirkungen. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1926, Bd. 118, Heft 1—2, S. 49.

Lesser E. J. u. Zipf K., Über Herabsetzung des Blutzuckers beim normalen Kaninchen durch Ergotamin. Biochem. Ztschr. Bd. 140, H. 4—6.

Lützenkirchen S., Gyn. Gesellsch. München, Sitzung vom 14. VI. 23. Klin. Wo. 1923, Nr. 41, S. 1909.

Derselbe. Gynergen zur Bekämpfung der Atonia uteri. Münch. med. Wo. 1923, Nr. 49, S. 1456—1457.

Merke F., Über Gynergen bei Kropfoperationen, insbes. bei Basedowoperationen, Zbl. f. Chir. 1925, Nr. 17, S. 924—926.

v. Mikulicz-Radecki, Zur Leitung der Nachgeburtsperiode. Vortrag geh. in der Med. Ges. Leipzig am 30. X. 1923, Dtsch. med. Wo. 1923, Nr. 49, S. 1506.

Derselbe. Über Gynergen. Zbl f. Gyn. 1924, Nr. 36, S. 1953—1960.

Derselbe. Intravenöse Injektion von Gynergen zur Bekämpfung von Atonien. Klin. Wo. 1927, Nr. 17.

Opitz, Umfrage über die Technik der Einleitung des künstlichen Abortes und der künstlichen Frühgeburt. Med. Klinik 1926, Nr. 16, S. 611.

Pfeilsticker W., Gynergentabletten bei Menorrhagien. Münch. med. Wo. 1924, Nr. 16, S. 537.

Porges O. und Adlersberg D., Über die Behandlung des Morbus Basedow mit Ergotamin (Gynergen). Klin. Wo. 1925, Nr. 31.

Reiter, Gynergen, seine Stellung im Sekaleproblem und sein Indikationsbereich in der geburtshilflichen und gynäkologischen Praxis. Inaug.-Diss. Leipzig 1926. Aus der Universitäts-Frauenklinik (Vorst.: Geh. Rat Prof. Stoeckel).

Riedel, Gynergen oder Hypophysin? Klin. Wo. 1925, Nr. 37.

Rothlin E., Über die spezifisch wirksamen Substanzen des Mutterkorns. Klin. Wo. 1922, Nr. 46, S. 2294—2297 und Nr. 47, S. 2341—2343.

Derselbe, Zum Mutterkornproblem. Pharm. Zentralhalle 1925, Jg. 66, Nr. 14.

Derselbe und Schegg K. E., Über den heutigen Stand des Mutterkornproblems. Wien. med. Wo. 1925, Nr. 36 und 38.

Rübsamen, Klinisch-experimentelle Untersuchungen (externe Hysterographie) zur Frage des synthetischen Mutterkornersatzes. Münch. med. Wo. 1921, Nr. 11.

Rütz, Über Vorbereitung und Nachbehandlung von Basedowoperationen mit Gynergen (Sandoz). Med. Klin. 1926, Nr. 19, S. 736.

Schimmel Hugo, Eignet sich Gynergen zur Unterbrechung der Schwangerschaft? Monatsschr. f. Geburtshilfe und Gynäk. 1924, Bd. 64, S. 133—142.

Schnitzer H., Gynergen zur Einleitung und Durchführung der Geburt und Fehlgeburt. Münch. med. Wo. 1924, Nr. 27, S 902.

Spiro K., Über Ergotamin (Gynergen-Sandoz). Schw. med. Wo. 1921, Nr. 32, S. 736—737.

Spiro K. u. Stoll A., Über die wirksamen Substanzen des Mutterkorns. Schweiz. med. Wo. 1921, Nr. 23, S. 525—529.

Stahnke, Zur Frage der Sensibilität des Sympathikus. Münch. med. Wo. 1926, Nr. 14, S. 591.

Stähelin Rud., Vortr. geh. in der Med. Ges. Basel, ordentl. Sitzung vom 3. VII. 1924. Ref.: Schweiz. med. Wo. 1925, Nr. 16, S. 350.

Stöckel W., Pathologie und Therapie der Nachgeburtsblutungen. Arch. f. Gyn. Bd. 1925, 1. und 2. Heft, 1. Teil vom 23. V. 25. S. 73—75 und Tafel VI—VIII.

Stoll und Rothlin, Über Mutterkornpräparate. Schweiz. med. Wo. 1927, Nr. 5, S. 106.

Thiel R., Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluß des Ergotamins (Gynergen) auf den Augendruck beim Glaukom. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde 1926, Dez. 77. Band.

Traugott M., Die Behandlung der Nachgeburtsperiode. Dtsch. med. Wo. 1926, Nr. 27, S. 1127.

Tschirch A., Über Sekale cornutum und sogen. Mutterkornersatzmittel. Schweiz. Apoth.-Zeitung 1922, Nr. 1.

Turolt Max, Über Gynergen. Med. Klin. 1923, Nr. 33—34, S. 1159—1160.

Weinsheimer Karl, Erfahrungen mit der wirksamen Sekale-Substanz. Monatsschr. f. Geburtsh. Bd. 64, Heft 3—4, S. 149—154. Oktober 1923.

Wetterwald Max, Über die intravenöse Darreichung des Gynergens (Ergotamintartrat). Schweiz. med. Wo. 1927, Nr. 13, S. 292—294.

Zöllner E. L., Über Nebenerscheinungen, Dosierung und Ergebnisse bei Anwendung des Gynergen in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Dtsch. med. Wo. 1924, Nr. 36, S. 1214—1215.

Zorn, Experimentelle Untersuchungen mit den modernen Wehenmitteln, insbesondere mit Gynergen. Vortrag geh. an der 19. Tagung der Dtsch. Ges. f. Gyn. Wien 3./6. VI. 25. Ref.: Zbl. f. Gyn. 1925, Nr. 28, S. 1537.

Zorn, Wirkung von Gynergen auf Blutdruck und Puls. Klin. Wo. 1927, Nr. 5, S. 204—206.

Lebenslauf.

Ich, Georg Schmidtchen, bin am 30. Mai 1902 in Thiemendorf, Bez. Breslau als dritter Sohn des Gutsbesitzers Alois Schmidtchen und seiner Ehefrau Anna, daselbst geboren. Nach vierjährigem Besuche der dortigen Volksschule besuchte ich das Staatl. Kath. Gymnasium in Glogau und legte dort am 12. März 1922 die Reifeprüfung ab. Vom S. S. 1922 ab lag ich dem Studium der Medizin an den Universitäten in Würzburg und in Breslau ob, wo ich im S. S. 1924 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die klinischen Vorlesungen hörte ich an den Universitätskliniken in Berlin, Wien und München, wo ich Ostern 1927 das med. Staatsexamen bestand. Seit dem 15. Juli d. J. bin ich zur Ablegung des Medizinalpraktikantenjahres an der Münchener med. Poliklinik tätig.